

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|---|
| Date of mailing (day/month/year) 18 May 1999 (18.05.99) | |
| International application No. PCT/EP98/05321 | Applicant's or agent's file reference LTS 9/97 PCT |
| International filing date (day/month/year) 21 August 1998 (21.08.98) | Priority date (day/month/year) 05 September 1997 (05.09.97) |
| Applicant HILLE, Thomas et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
20 March 1999 (20.03.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer R. E. Stoffel Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

FLACCUS, Rolf-Dieter
Bussardweg 10
D-50389 Wesseling
ALLEMAGNE

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 07 December 1999 (07.12.99) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference LTS 9/97 PCT | |
| International application No. PCT/EP98/05321 | International filing date (day/month/year) 21 August 1998 (21.08.98) |

| | | |
|---|---|---|
| 1. The following indications appeared on record concerning: | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant | <input type="checkbox"/> the inventor | <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative |
| Name and Address LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH Irlicher Strasse 55 D-56567 Neuwied Germany | State of Nationality DE | State of Residence DE |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: | | |
| <input type="checkbox"/> the person | <input checked="" type="checkbox"/> the name | <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG Lohmannstrasse 2 D-56626 Andernach Germany | State of Nationality DE | State of Residence DE |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |
| 3. Further observations, if necessary: | | |
| 4. A copy of this notification has been sent to: | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned | |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned | |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other: | |

| | |
|---|------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer Céline Faust |
| Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

5630
09/486266

| | | |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference LTS 9/97 PCT | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP98/05321 | International filing date (day/month/year) 21 August 1998 (21.08.1998) | Priority date (day/month/year) 05 September 1997 (05.09.1997) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70 | | |
| Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG | | |

| |
|--|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets. |
| 3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 20 March 1999 (20.03.1999) | Date of completion of this report 06 July 1999 (06.07.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465 | Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0 |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05321

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-12, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-21, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05321

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-21 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-21 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-21 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

1. The following documents are referred to:

D1 WO-A-92 17237

D2 DE-A-44 23 850

2. The present application meets the requirements of PCT Article 33(2) because the subject matter of the independent Claims 1 (system), 20 (process) and 21 (system) and the subject matter of the dependent Claims 2-19 is novel.

2.1 None of the international search report citations discloses a system or a process as claimed in Claims 1-19, 21 (system) or 20 (process).

2.2 In particular,

D1 discloses a transdermal therapeutic plaster which
i) does not have a backing **made of a unidirectionally elastic material with at least 20% elasticity** and
ii) is not suitable **for use over several days** (cf. page 4, paragraphs 3 to 5 and page 8, Claim 1 of

D1).

Moreover, D1 does not disclose a process during which active substance storage sections are inserted along a laminate strip with a unidirectionally **elastic backing with at least 20% elasticity** (cf. page 8, Claim 1 of D1).

D2 does not describe a process as per Claim 20 (cf. page 2, example 1 of D2) and or a transdermal therapeutic plaster with a backing made of a unidirectionally **elastic material with at least 20% elasticity** (cf. page 2, lines 3 to 4 and page 3, Claim 1 of D2).

2.3 Consequently, the subject matter of Claims 1-21 is not anticipated by D1 or D2.

3 The present application meets the requirements of PCT Article 33(3) because the subject matter of Claims 1-21 involves an inventive step.

3.1 The present application proposes a solution for a transdermal therapeutic system and a process for producing such a system with the following technical effects:

- i) no sensation of the presence of a foreign body,
- ii) no reduction in the adhesive strength and
- iii) no skin irritation after wearing the system over a period of at least 7 days (cf. page 12, paragraph 3 of the description of the present application).

The aforementioned effects were not mentioned in D1 or D2 or in any of the other international search report citations. Consequently, the subject matter of Claims 1-21 is not obvious from the prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05321

4. The subject matter of Claims 1-21 is industrially applicable in the pharmaceutical industry (PCT Article 33(4)).

09/486266

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference FI4825/SP | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/FR99/01387 | International filing date (day/month/year) 11 June 1999 (11.06.99) | Priority date (day/month/year) 24 June 1998 (24.06.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 15/203 | | |
| Applicant FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 06 October 1999 (06.10.99) | Date of completion of this report 23 March 2000 (23.03.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/01387

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-16, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-7, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/01387**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-7 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-7 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-7 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents cited in the search report:

D1: EP-A-0 290 321 (cited in the application)

D2: EP-A-0 051 023 (cited in the application)

D3: Bellamy, F., et al., *Jnl. Med. Chem.*, **36**(7),
(1993), 898-903

Since none of the documents cited in the search report mentions either the α -D-xylose derivatives as per the application, or the method for preparing same or the therapeutic use thereof, the subject matter of Claims 1 to 7 can be considered to be novel over the subject matter of D1, D2 and D3 (PCT Article 33(2)).

Documents D1, D2 and D3 relate to β -D-xylose derivatives (see D1: compounds 12 and 12a, pages 11-12; D2: compound 11, page 13; D3: compounds 14, 17 and 59, pages 900-901). The advantages of the compounds according to the application over the corresponding β configuration

derivatives is demonstrated by the comparison of the antiatheromatous activity of the α -D-xylose derivative of Example 2 as per the application with that of the corresponding β configuration derivative disclosed by D1 (compound 12).

Moreover, the biological activity of β -D-xylose derivative 11 of D2 (page 13) and β -D-xylose derivatives 14, 17 and 59 of D3 (pages 900-901) is not such that a person skilled in the art would have focused his or her research on these compounds in particular in order to prepare the corresponding α configuration derivatives.

It follows that the subject matter of Claims 1 to 7 is inventive in relation to D1, D2 and D3 (PCT Article 33(3)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 9/97 PCT | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 05321 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/08/1998 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/09/1997 |
| Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | DE 43 33 595 A (LABTEC) 6. April 1995 siehe das ganze Dokument | 1-21 |
| A | DE 44 23 850 A (LABTEC) 11. Januar 1996 siehe das ganze Dokument | 1-21 |
| A | WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15. Oktober 1992 siehe das ganze Dokument | 1-21 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05321

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 4333595 | A | 06-04-1995 | AT 175346 T | 15-01-1999 |
| | | | AU 680050 B | 17-07-1997 |
| | | | AU 7784494 A | 01-05-1995 |
| | | | CA 2172738 A | 13-04-1995 |
| | | | DE 59407605 D | 18-02-1999 |
| | | | WO 9509618 A | 13-04-1995 |
| | | | EP 0721334 A | 17-07-1996 |
| | | | FI 961435 A | 29-03-1996 |
| | | | JP 9503217 T | 31-03-1997 |
| | | | US 5711962 A | 27-01-1998 |
| DE 4423850 | A | 11-01-1996 | DE 59500266 D | 03-07-1997 |
| | | | EP 0709088 A | 01-05-1996 |
| WO 9217237 | A | 15-10-1992 | DE 4110027 A | 01-10-1992 |
| | | | AT 146365 T | 15-01-1997 |
| | | | AU 657314 B | 09-03-1995 |
| | | | AU 1353592 A | 02-11-1992 |
| | | | CA 2106374 A,C | 28-09-1992 |
| | | | CZ 9301932 A | 16-03-1994 |
| | | | DE 59207727 D | 30-01-1997 |
| | | | DK 577622 T | 16-06-1997 |
| | | | EP 0577622 A | 12-01-1994 |
| | | | ES 2098500 T | 01-05-1997 |
| | | | FI 934189 A | 24-09-1993 |
| | | | GR 3022863 T | 30-06-1997 |
| | | | HU 65961 A,B | 29-08-1994 |
| | | | IE 78823 B | 25-02-1998 |
| | | | IL 101189 A | 26-05-1995 |
| | | | JP 1940989 C | 23-06-1995 |
| | | | JP 6065349 B | 24-08-1994 |
| | | | JP 6501185 T | 10-02-1994 |
| | | | KR 9706100 B | 23-04-1997 |
| | | | NZ 242127 A | 27-04-1994 |
| | | | SI 9210277 A | 30-06-1994 |
| | | | SK 101193 A | 06-04-1994 |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 08 JUL 1999

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 9/97 PCT | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/08/1998 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/09/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70 | | |
| Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al. | | |



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 20/03/1999 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.07.99 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Georgopoulos, N Tel. Nr. (+49-89) 2399  |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-12 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

Punkt V

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO-A-92 17237

D2: DE-A-44 23 850

- 2 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (System), 20 (Verfahren) und 21 (System) sowie dieser der abhängigen Ansprüche 2-19 neu ist.

- 2.1 Keines der im Internationalen Recherchenbericht erwähnten Dokumente offenbart ein System oder ein Verfahren wie es in den Ansprüchen 1-19, 21 (System) oder 20 (Verfahren) beansprucht wird.

- 2.2 Insbesondere,

D1 offenbart ein transdermales therapeutisches Pflaster, das:

i/ keine Rückschicht **mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20%** aufweist und

ii/ nicht geeignet **zur Anwendung als Mehrtagespflaster** ist (siehe Seite 4, Absätze 3 bis 5 und Seite 8, Anspruch 1 von D1).

Darüber hinaus offenbart D1 kein Verfahren, während dessen bei einem bandförmigen Laminat mit einer **unidirektional elastischen** Rückschicht eingelegt wird (siehe Seite 8, Anspruch 1 von D1).

D2 beschreibt kein Verfahren gemäß Anspruch 20 (siehe Seite 2, Beispiel 1 von D2) und anschließend kein transdermales therapeutisches Pflaster mit einer Rückschicht **mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20%** (siehe Seite 2, Zeilen 3 bis 4 und Seite 3, Anspruch 1 von D2).

- 2.3 Folglich wird der Gegenstand der Ansprüche 1-21 von keinem der Dokumente D1 oder D2 vorweggenommen.

- 3 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (3) PCT, weil der

Gegenstand der Ansprüche 1-21 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

- 3.1 Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung betrifft ein transdermales therapeutisches System und ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Systems, wobei dieses System die folgenden technischen Effekte aufweist:

- i/ Abwesenheit von Fremdkörpergefühl,
- ii/ keine Beeinträchtigung der Klebkraft und
- iii/ Abwesenheit von Hautreizungen beim Tragen über mindestens 7 Tage (siehe Seite 12, Absatz 3 der vorliegenden Beschreibung).

Die obengenannten Effekte wurden nicht nur in D1 oder D2, sondern auch in keinem weiteren der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente erwähnt. Deswegen ist der Gegenstand der Ansprüche 1-21 nicht naheliegend gegenüber dem Stand der Technik.

- 4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist gewerblich anwendbar im Bereich der Arzneimittelindustrie (Artikel 33 (4) PCT).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

3
PCT

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Flaccus, Rolf-Dieter
Bussardweg 10
D-50389 Wesseling
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

- 7. JULI 1999

Er:

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

06.07.99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
LTS 9/97 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP98/05321

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
21/08/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
05/09/1997

Anmelder

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Bleeker, M

Tel. (+49-89) 2399-8141



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|---|---|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 9/97 PCT | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/08/1998 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/09/1997 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70 | | |
| Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH et al. | | |



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

| | | |
|------|-------------------------------------|---|
| I | <input checked="" type="checkbox"/> | Grundlage des Berichts |
| II | <input type="checkbox"/> | Priorität |
| III | <input type="checkbox"/> | Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit |
| IV | <input type="checkbox"/> | Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung |
| V | <input checked="" type="checkbox"/> | Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung |
| VI | <input type="checkbox"/> | Bestimmte angeführte Unterlagen |
| VII | <input type="checkbox"/> | Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung |
| VIII | <input type="checkbox"/> | Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung |

| | |
|--|---|
| Datum der Einreichung des Antrags 20/03/1999 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.07.99 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Georgopoulos, N Tel. Nr. (+49-89) 2399  |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-12 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-21 |
| | Nein: Ansprüche | |

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05321

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

Punkt V

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO-A-92 17237

D2: DE-A-44 23 850

- 2 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (System), 20 (Verfahren) und 21 (System) sowie dieser der abhängigen Ansprüche 2-19 neu ist.

- 2.1 Keines der im Internationalen Recherchenbericht erwähnten Dokumente offenbart ein System oder ein Verfahren wie es in den Ansprüchen 1-19, 21 (System) oder 20 (Verfahren) beansprucht wird.

- 2.2 Insbesondere,

D1 offenbart ein transdermales therapeutisches Pflaster, das:

i/ keine Rückschicht **mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20%** aufweist und

ii/ nicht geeignet **zur Anwendung als Mehrtagespflaster** ist (siehe Seite 4, Absätze 3 bis 5 und Seite 8, Anspruch 1 von D1).

Darüber hinaus offenbart D1 kein Verfahren, während dessen bei einem bandförmigen Laminat mit einer **unidirektional elastischen** Rückschicht eingelegt wird (siehe Seite 8, Anspruch 1 von D1).

D2 beschreibt kein Verfahren gemäß Anspruch 20 (siehe Seite 2, Beispiel 1 von D2) und anschließend kein transdermales therapeutisches Pflaster mit einer Rückschicht **mit einem unidirektional elastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20%** (siehe Seite 2, Zeilen 3 bis 4 und Seite 3, Anspruch 1 von D2).

- 2.3 Folglich wird der Gegenstand der Ansprüche 1-21 von keinem der Dokumente D1 oder D2 vorweggenommen.

- 3 Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (3) PCT, weil der

Gegenstand der Ansprüche 1-21 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

- 3.1 Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung betrifft ein transdermales therapeutisches System und ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Systems, wobei dieses System die folgenden technischen Effekte aufweist:

- i/ Abwesenheit von Fremdkörpergefühl,
- ii/ keine Beeinträchtigung der Klebkraft und
- iii/ Abwesenheit von Hautreizungen beim Tragen über mindestens 7 Tage (siehe Seite 12, Absatz 3 der vorliegenden Beschreibung).

Die obengenannten Effekte wurden nicht nur in D1 oder D2, sondern auch in keinem weiteren der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente erwähnt. Deswegen ist der Gegenstand der Ansprüche 1-21 nicht naheliegend gegenüber dem Stand der Technik.

- 4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist gewerblich anwendbar im Bereich der Arzneimittelindustrie (Artikel 33 (4) PCT).

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70</p> | A2 | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/12529</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. März 1999 (18.03.99)</p> | | |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05321</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 38 855.8 5. September 1997 (05.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table> | | | <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05321</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 38 855.8 5. September 1997 (05.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).</p> | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05321</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 38 855.8 5. September 1997 (05.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).</p> | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> | | | |
| <p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING A RESERVOIR-TYPE PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL RESILIENCE</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HAFTKLEBENDER RESERVOIRSCHICHT UND UNI-DIREKTIONAL ELASTISCHER RÜCKSCHICHT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a transdermal therapeutic system such as a patch that comprises a protection layer which can be removed several times, a reservoir-type pressure-sensitive adhesive layer and a back layer which is optionally coated with an adhesive. The back layer comprises a material having an uni-directional and preferably longitudinal resilience of at least 20 %. This transdermal therapeutic system is mainly intended for use as a patch which is applied for several days and is used for treating conditions such as pain or drug-addiction.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben wird ein transdermales therapeutisches System (TTS), insbesondere Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %. Das TTS eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster, etwa zur Behandlung von Schmerzen oder der Drogenabhängigkeit.</p> | | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

Transdermales therapeutisches System mit haftklebender Reservoirschicht und unidirektional elastischer Rückschicht

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht sowie eine – gegebenenfalls haftkleberbeschichtete – Rückschicht. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen transdermalen therapeutischen Systems [nachfolgend auch TTS abgekürzt] sowie die Verwendung eines solchen.

Ein TTS ist eine auf die Haut aufzubringende Applikationsform für über die Haut abzugebende Wirkstoffe, die das Aussehen traditioneller Pflaster aufweist. Es ist von einem topischen wirkstoffhaltigen Pflaster – beispielsweise einem Rheumapflaster oder einem Hühneraugenpflaster – zu unterscheiden. Ein solches TTS kann einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die in vorherbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum am Applikationsort abgegeben werden ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme – Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, 1984, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart). Üblicherweise beträgt der vorstehend genannte festgelegte Zeitraum 24 Stunden. Für die Behandlung von chronischen Erkrankungen ist jedoch die längerdauernde Gabe von Arzneistoffen erforderlich. Es kann daher sinnvoll sein, ein TTS auch über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden zu applizieren, da dies eher zu konstanten Plasmaspiegeln führt.

Ein typisches derartiges transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters ist aus der EP-B 0 430 019 bekannt. Dieses weist eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine wiederablösbare Schutzschicht auf. Die wirkstoffundurchlässige Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen.

- 2 -

Als Substanzen, die zur Herstellung derartiger Materialien verwendet werden, sind Polymerfolien oder Metallfolien oder auch ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie erwähnt. Werden derartige TTS länger auf der Haut getragen, wie dies – wie vorstehend erwähnt – zur Behandlung von insbesondere chronischen Erkrankungen notwendig ist, so stellt sich, bedingt durch die relative Starrheit des TTS, auf der Haut innerhalb kurzer Zeit ein ausgeprägtes Fremdkörpergefühl ein. Dies ist für den Anwender äußerst unangenehm.

Eine andere Ausführungsform eines derartigen TTS ist in der US-A 5,246,705 beschrieben. Das dort beschriebene transdermale System weist eine elastomere Rückschicht auf, die eine definierte Dampfdurchlässigkeit im Bereich von 0,1 bis 20 g/m²/hr sowie einen Young-Modul im Bereich von etwa 10⁴ bis 10⁹ dyne/cm² aufweist. Besonders bevorzugte Materialien für die elastomere Rückschicht sind beispielsweise A-B-A Blockcopolymere, wobei es sich bei den A-Blöcken um Styrol und bei den B-Blöcken um gesättigte Kohlenwasserstoff-Copolymere wie etwa Ethylen-Butylen-, Ethylen-Propylen-Copolymere u. ä. handelt. Auch beim Tragen der transdermalen therapeutischen Systeme gemäß der genannten US-A 5,246,705 für längere Zeit auf der Haut läßt sich das beschriebene Fremdkörpergefühl nicht vermeiden.

Aus der US-A 4,780,168 ist eine streifenförmige Wundbandage zum Versiegeln von Wunden bekannt, die aus einem gewebten oder nicht-gewebten Material auf der Basis eines Polymers hergestellt ist, wobei dieses Material eine planare Streckungscharakteristik im Bereich von 0,5 bis 110 [pounds/inch] aufweist. Materialien mit einer derartigen Dehnbarkeit sind jedoch nicht ohne weiteres als Materialien für Rückschichten von transdermalen therapeutischen Systemen geeignet. Entweder ihre Dehnbarkeit ist zu gering, dann stellt sich beim längeren Tragen auf der Haut das vorstehend beschriebene, unangenehme Fremdkörpergefühl ein; sind sie aber zu sehr dehnbar, dann tritt bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt auf, der nachfolgend erläutert wird.

- 3 -

Beim Herstellen des Laminats, aus dem die einzelnen wirkstoffhaltigen Pflaster gestanzt werden, gerät das Material für die Rückschicht unter Zugspannung und die sich ergebende elastische Rückstellkraft führt dazu, daß beim Stanzen der Pflaster die einander gegenüberliegenden Enden jeweils hochgebogen werden. Dieser Effekt führt bei der Fertigung wegen des dadurch bedingten Ausschusses zu hohen Kosten, verbunden mit unnötiger Umweltbelastung.

Abgesehen von den erwähnten Nachteilen ist ein Material für die Rückschicht einer Wundbandage auch aus anderen Gründen, wie der erforderlichen Wirkstoffundurchlässigkeit, nicht für ein TTS geeignet.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein transdermales therapeutisches System bereitzustellen, das eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, das die vorstehend genannten Nachteile vermeidet. Insbesondere soll sich bei längerem Tragen, auch über einige Tage bis zu etwa 1 bis 2 Wochen, kein Fremdkörpergefühl auf der Haut einstellen. Außerdem soll bei der Herstellung des TTS der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt vermieden werden, was eine rationelle und kostengünstige Produktion sicherstellt.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, gelöst, das eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, wobei die Rückschicht ein unidirektional, insbesondere längselastisches Material mit einer Elastizität von mindestens 20 % aufweist.

Bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen TTS sind Gegenstand der Unteransprüche.

Erfindungsgemäß weist das TTS neben einer wiederablösbaren Schutzschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht auch eine wahlweise ebenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht auf, die eine speziell definierte unidirektionale Elastizität zeigt. Die Elastizität wird bei dem erfindungsgemäßen TTS gemäß den üblicherweise bei Elastizitätsprüfungen verwendeten DIN-Normen 60 000 und 61 632 (April 1985) bestimmt. Diese DIN-Normen gelten zwar ursprünglich für Idealbinden; die für die Prüfung der Elastizität dabei verwendete Horizontal-Kraftdehnungsanlage ist aber auch bei anderen Materialien analog einsetzbar. Erfindungsgemäß ist bei dem TTS die Rückschicht in nur einer Richtung, d. h. in Längs- oder Querrichtung elastisch. Bezogen auf die Längsachse des TTS ist die Querachse, die im rechten Winkel dazu liegende Achse. Bei einem kreisförmigen TTS sind Längs- und Querachse naturgemäß längenmäßig identisch. Insbesondere ist das erfindungsgemäß verwendete Material der Rückschicht unidirektional längselastisch.

In der anderen Richtung ist die Rückschicht nicht elastisch. "Nicht-elastisch" bedeutet, daß bei Testung per Hand keine Elastizität feststellbar ist. Bei Messung gemäß DIN 61 632 liegt dann die Elastizität unterhalb von 20 %. Erfindungsgemäß liegt also die Elastizität in einer – nämlich der elastischen Richtung – oberhalb von 20 %.

Da beim Herstellen des Pflasters dasselbe aus einem Laminat ausgestanzt wird, wäre es prinzipiell auch denkbar, daß das TTS in einem Winkel zur Längsrichtung des Pflasters "unidirektional" elastisch ist. Eine derartige Schrägelastizität ist jedoch das Ergebnis einer Superposition von Elastizität in Quer- und in Längsrichtung.

Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen TTS ein unidirektional elastisches Material für die Rückschicht verwendet, dessen Elastizität kleiner als 150 % ist. Bei einer stärker bevorzugten Ausführungsform liegt die Elastizität im Bereich von 20 bis 80 %, besonders bevorzugt im Bereich zwischen 40 bis 70 %. Am allerbevorzugtesten und demzufolge für die Lösung der der Erfindung zugrundeliegenden Aufgabe am vorteilhaftesten ist ein Material für die Rückschicht, dessen Elastizität – immer gemessen gemäß DIN 61 632 – im Bereich zwischen 44 und 56 % liegt.

Bevorzugte Materialien für die unidirektional elastische Rückschicht sind mikrobiell nicht abbaubare Stoffe. Das Material sollte zu mehr als 90 %, bevorzugt zu mehr als 99 %, mikrobiell nicht abbaubar sein. Die Abbaubarkeit kann mit üblichen, dem Fachmann vertrauten Methoden gemessen werden. Die geringe Abbaubarkeit ist besonders wichtig bei TTS, die länger auf der Haut getragen werden sollen. Denn bedingt durch die Transpiration der Haut entsteht unmittelbar unter der durch das TTS abgedeckten Hautpartie ein Mikroklima, in dem Bakterien, Pilze, Sporen etc. prächtig gedeihen. Deshalb ist eine geringe mikrobielle Abbaubarkeit, insbesondere bei längeren Tragezeiten, äußerst vorteilhaft. Bei dem Material der Rückschicht kann es sich um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handeln. Umfaßt die Rückschicht ein Polymer, so ist dieses vorteilhafterweise aus Polyethylen, Polypropylen oder Polyester, insbesondere Polyalkylenterephthalaten ausgewählt.

Beispielhaft seien einige polymere Materialien für die Rückschicht genannt. Günstige polymere Materialien, die das vorstehende Erfordernis der geringen mikrobiellen Abbaubarkeit erfüllen, sind Polyterephthalsäurediester, die durch die Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol erhältlich sind.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann zwischen Rückschicht und Reservoirschicht ebenfalls noch eine weitere Trennschicht, z. B. zur Vermeidung der Wirkstoffdurchlässigkeit, angeordnet sein. In diesem Fall ist die Rückschicht auf der der Haut zugewandten Seite bzw. die Trennschicht auf der distalen Seite ebenfalls haftkleberbeschichtet.

Für die Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen TTS ist es günstig, wenn die Rückschicht das Reservoir allseitig überragt. Dies hat den Vorteil, daß es in seitlicher Richtung nicht zu Wirkstoffverlusten kommt. Außerdem kann das erfindungsgemäße TTS dann besonders kostengünstig hergestellt werden, da die wirkstoffhaltigen Abschnitte separat gestanzt werden können. So werden teure und umweltschädliche, wirkstoffhaltige Abfallreststücke vermieden. Die Rückschicht des TTS weist eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens $0,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$, bevorzugt von 1 bis $20 \text{ g/m}^2/\text{h}$ auf.

Im Falle der Verwendung eines Vlieses oder eines Gewebes oder auch einer porösen Folie liegt die Porosität im Bereich von 10 % bis 50 %. Dabei bedeutet "Porosität" den Flächenanteil von Poren mit einer Fläche von $\leq 400 \mu\text{m}^2$ an der jeweiligen Bezugsfläche. Diese relative Porenfläche kann durch Messung und Zählen der Poren einer beliebigen ungedehnten Bezugsfläche unter dem Mikroskop oder einem Fadenzähler ermittelt werden.

Falls für das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System (TTS) ein Gewebe verwendet wird, so weist die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 - 350, bevorzugt im Bereich von 310 - 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils gemessen je 10 cm ungedehntes Gewebe, auf.

Die haftklebende Reservoirschicht des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält mindestens einen Wirkstoff. Bevorzugt ist dieser ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone. Als Hormon kommt insbesondere Estradiol in Betracht, als Analgetikum Buprenorphin. Bei dem Psychopharmakon handelt es sich bevorzugt um ein Parasympathomimetikum.

In Frage kommende Parasympathomimetika sind insbesondere:

1. Cholinester, z. B. Acetylcholin, Bethanechol, Carbachol oder Methacholin,
2. Alkaloide, z. B. Arecolin und seine Derivate, Pilocarpin,
3. Hemmstoffe der Cholinesterase, z. B. Demecariumbromid, Distigminbromid, Neostigmin, Physostigmin, Pyridostigminbromid, Galanthamin.

Natürlich können diese Stoffe auch in Kombination miteinander verwendet werden. Der Gehalt an Wirkstoff wird insbesondere dabei so eingestellt, daß es beim Abnehmen des Pflasters zu einem sog. "Abreißeffekt" kommt. Dieser Effekt wird nachfolgend näher erläutert:

Enthält ein TTS eine begrenzt wasserdampfdurchlässige Rückschicht, z. B. eine PET-Folie, kann während des Tragens des TTS die Haut am Applikationsort keinen Wasserdampf abatmen. Dieses Wasser wird in die Haut eingelagert. Am Applikationsort ist deshalb der Wassergehalt höher als physiologischerweise bedingt. Ein nur schwer von der Haut resorbierbarer Stoff (wie z. B. Buprenorphin) wird in ein Depot in der Haut eingelagert werden. Beim Abreißen des TTS atmet die Haut schlagartig Wasserdampf ab.

Durch Entfernen dieses Wassers steigt plötzlich die Konzentration des Arzneistoffs über die Sättigungskonzentration an, da Lösemittel entfernt wird. Ein stabiler Zustand wird dadurch erreicht, daß sich das Hautdepot rasch entleert. Es kommt daher durch das Abreißen des TTS zu einem raschen Konzentrationsanstieg des Wirkstoffs im Plasma. Zur besseren Wirkstoffausnutzung ist die Ausnutzung des Abreißeffekt bevorzugt. Erfindungsgemäß wird daher die Konzentration des Wirkstoffs so eingestellt, daß der vorstehend genannte Abreißeffekt zum Tragen kommt.

Die absolute Höhe des Gehalts an Wirkstoff zur Erzielung des Abreißeffekts läßt sich nicht exakt allgemein gültig definieren. Sie schwankt von Wirkstoff zu Wirkstoff und hängt auch von der Ausführungsform des TTS ab. Die Einstellung kann jedoch vom Fachmann mittels Routineversuchen ohne unzumutbaren Aufwand vorgenommen werden. Im Falle des Buprenorphins liegt der Gehalt etwa bei 5 - 15 Gew.-%.

Die haftklebende Reservoirschicht kann auch ein wasseraufnehmendes Polymer enthalten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem wasseraufnehmenden Polymer um ein Polyvinylpyrrolidon. Das Polyvinylpyrrolidon weist bevorzugterweise ein Molekulargewicht im Bereich von 1×10^3 bis 2×10^6 auf. Zu derartigen Polyvinylpyrrolidonen gehört Kolli-don®.

Für besondere Zwecke, beispielsweise für die Verwendung in Krankenhäusern mit vielen Patienten oder für die Verwendung in Doppelblindstudien, wo wirkstoffhaltige TTS mit Placebo-TTS verglichen werden, ist es außerdem bevorzugt, wenn die nach außen – also von der Haut weg – gerichtete Seite des TTS in der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungselement aufweist.

Dieses Element kann sich in der Struktur oder übrigen Eigenschaften, wie Elastizität oder Porosität, von dem übrigen Teil der Rückschicht unterscheiden. Durch ein derartiges Markierungs-Steuerungselement können die Eigenschaften der Rückschicht differentiell eingestellt werden. Beispielsweise kann die Elastizität eines solchen Elementes größer sein als die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht. Falls ein derartiges Markierungs-Steuerungselement in einem Teil der Rückschicht speziell eingebracht ist, so liegt seine relative Elastizität – für den Fall, daß dieses gewünscht wird – vor-

zugsweise in einem Bereich, der um 20 % unterhalb oder um 20 % oberhalb der Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht liegt.

Das Markierungs-Steuerungselement kann auch dazu dienen, die einzelnen TTS bezüglich ihres Wirkstoffgehalts voneinander zu unterscheiden. Dies erfolgt bevorzugt durch eine farbige Markierung, beispielsweise durch einen farbigen Faden oder Streifen. Das ist besonders vorteilhaft, wenn das TTS an einem Ort, beispielsweise einem Krankenhaus mit vielen Patienten, in großer Menge in unterschiedlichen Dosierungen bereitgehalten werden muß.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster wegen seiner auf diesen Bedarf besonders zugeschnittenen Rückschicht. Insofern kommt es insbesondere zur Behandlung von chronischen Schmerzen oder aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit in Frage.

Das erfindungsgemäße TTS wird mittels üblicher Verfahren hergestellt. Ein derartiges Verfahren umfaßt i. allg. die Schritte, daß aus einem vorgelegten bandförmigen Laminat, umfassend die erfindungsgemäße unidirektional elastische Rückschicht, eine Wirkstoffschicht sowie eine wiederablösbare Schutzschicht, durch Stanzen die einzelnen TTS hergestellt werden.

Bei einem besonders bevorzugten Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen TTS sind die vorstehend genannten Schritte so modifiziert, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden, die Rückschicht durch Stanzen und anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird. Dieses spezielle Verfahren hat den Vorteil, daß es unter ökonomischen und auch unter ökologischen Gesichtspunkten sehr vorteilhaft ist. Durch das separate Einlegen der Wirkstoffreservoirabschnitte wird nämlich vermieden, daß Abfall mit – in der Regel sehr teurem – Wirkstoff entsteht und kostspielig entsorgt werden muß. Ein analoges Verfahren ist in der DE-B 41 10 027 beschrieben, auf die diesbezüglich ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels erläutert. Es zeigen die Figuren:

- Fig. 1 das erfindungsgemäße TTS in Draufsicht;
Fig. 2 das TTS gemäß Fig. 1, geschnitten längs der Stellen II - II.

Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TTS in Draufsicht. Auf der wiederablösbaren, im vorliegenden Falle rechteckigen, Schutzschicht (1) liegt die mit wirkstofffreiem Haftkleber beschichtete Rückschicht (5) auf. Sie weist die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken auf. Die Stanzlinie (1a) umreißt die Form der Rückschicht (5). Sie verläuft außerhalb des Laminats aus Reservoir (2) sowie wahlweiser Sperr- oder Trennschicht (3). Durch den Verlauf der Stanzlinie wird beim Ausstanzen Wirkstoffverlust vermieden. Innerhalb der Rückschicht (5) sind die Konturen aus Reservoir (2) sowie der wahlweisen Sperrschicht (3) erkennbar.

Bei dem dargestellten TTS mit unidirektional elastischer Rückschicht (5) überragt dieselbe das vorstehend erwähnte Laminat allseitig. Das Reservoir hat bevorzugt eine rechteckige Form. Die rechteckige Form ist deshalb bevorzugt, da so beim Schneiden des Reservoirs Wirkstoffverluste vermeidbar sind.

Fig. 2 ist ein Querschnitt gemäß II - II der Fig. 1. Der Deutlichkeit halber sind die Schichtdicken übertrieben dargestellt. Das TTS weist das Reservoir (2), die abziehbare Schutzschicht (1) sowie die wahlweise vorhandene Sperrschicht (3) und eine weitere - im Falle des Vorhandenseins einer Sperrschicht (3) notwendige - wirkstofffreie Haftkleberschicht (4) auf. Bei dieser dargestellten Ausführungsform wird das erwähnte Laminat von der Rückschicht (5) und der wirkstofffreien Haftkleberschicht (4) allseitig überragt.

Mit den so erhaltenen TTS wurde auch in diesem Fall wieder an n=10 Probanden ein Tragetest durchgeführt

Auswertung

Der Vergleichstragetest der TTS gemäß Beispiel 1, Vergleichsbeispiel 1 und Vergleichsbeispiel 2 ergab folgendes Ergebnis:

Bei der Verwendung von Polyesterfolie als Rückschicht (Vergleichsbeispiel 2) trat bereits am ersten Tag ein Fremdkörpergefühl auf. Am zweiten Tag erfolgte Faltenbildung und – beginnend mit dem dritten Tag – ein Ablösen des TTS. Das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 wurde von allen 10 Probanden ohne Fremdkörpergefühl, ohne Beeinträchtigung der Klebkraft und auch ohne Hautreizungen über mindestens sieben Tage problemlos getragen. In bezug auf den Tragekomfort sind also das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 etwa gleichwertig. Jedoch traten bei der Herstellung des TTS gemäß Vergleichsbeispiel 1 in einer Häufigkeit von mehr als 50 % Komplikationen bei der Herstellung auf, die vorwiegend auf den Schüsselbildungseffekt zurückzuführen waren.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, insbesondere Pflaster, umfassend
 - eine wiederablösbare Schutzschicht,
 - eine haftklebende Reservoirschicht und
 - eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, wobei die Elastizität kleiner als 150 % ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Rückschicht das Reservoir allseitig überragt.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zwischen haftkleberbeschichteter Rückschicht und Reservoirschicht eine Trennschicht angeordnet ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das elastische Material eine Elastizität im Bereich von 20 - 80 %, besonders bevorzugt im Bereich von 40 - 70 %, am allerbevorzugtesten im Bereich von 44 - 56 % aufweist.
6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Material der Rückschicht zu mehr als 90 %, bevorzugt mehr als 99 % mikrobiell nicht abbaubar ist.
7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei der Rückschicht um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handelt.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rückschicht im wesentlichen ein Material, ausgewählt aus der Gruppe der Polyethylene, Polypropylene und Polyester, insbesondere ausgewählt aus den Polyalkylenterephthalaten, enthält.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, wobei das Material der Rückschicht ein Polyterephthalsäurediester, bevorzugt ein aus der Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol, erhältlich Polyterephthalsäurediolester ist.
10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht mindestens einen Wirkstoff, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone, enthält.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, wobei das Hormon Estradiol, das Analgetikum Buprenorphin und das Psychopharmakon ein Parasympathomimetikum ist.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht ein wasseraufnehmendes Polymer enthält.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, wobei das wasseraufnehmende Polymer ein Polyvinylpyrrolidon, bevorzugt eines mit einem Molekulargewicht im Bereich von 1×10^3 bis 2×10^6 ist.
14. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die nach außen gerichtete Seite der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungselement aufweist.

15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine farbige Markierung, bevorzugt in Streifenform, oder ein farbiger Faden ist.
16. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 14 oder 15, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine Elastizität aufweist, die im Bereich von -20 % bis +20 % liegt, bezogen auf die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht.
17. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens $0,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$, bevorzugt von 1 bis $20 \text{ g/m}^2/\text{h}$ aufweist.
18. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das System einen Flächenanteil von Poren mit einer Größe $\leq 400 \mu\text{m}^2$ im Bereich von 10 % bis 50 % aufweist.
19. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 bis 350, bevorzugt im Bereich von 310 bis 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils je 10 cm ungedehntes Gewebe, aufweist.
20. Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems nach einem der Ansprüche 1 bis 19, umfassend die Schritte, daß
 - bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden,
 - die Rückschicht durch Stanzen durchtrennt wird,
 - der Verschnitt der Rückschicht entfernt und
 - anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird.

-16-

21. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Anwendung als Mehrtagespflaster, insbesondere zur Behandlung von Schmerzen oder Drogenabhängigkeit.

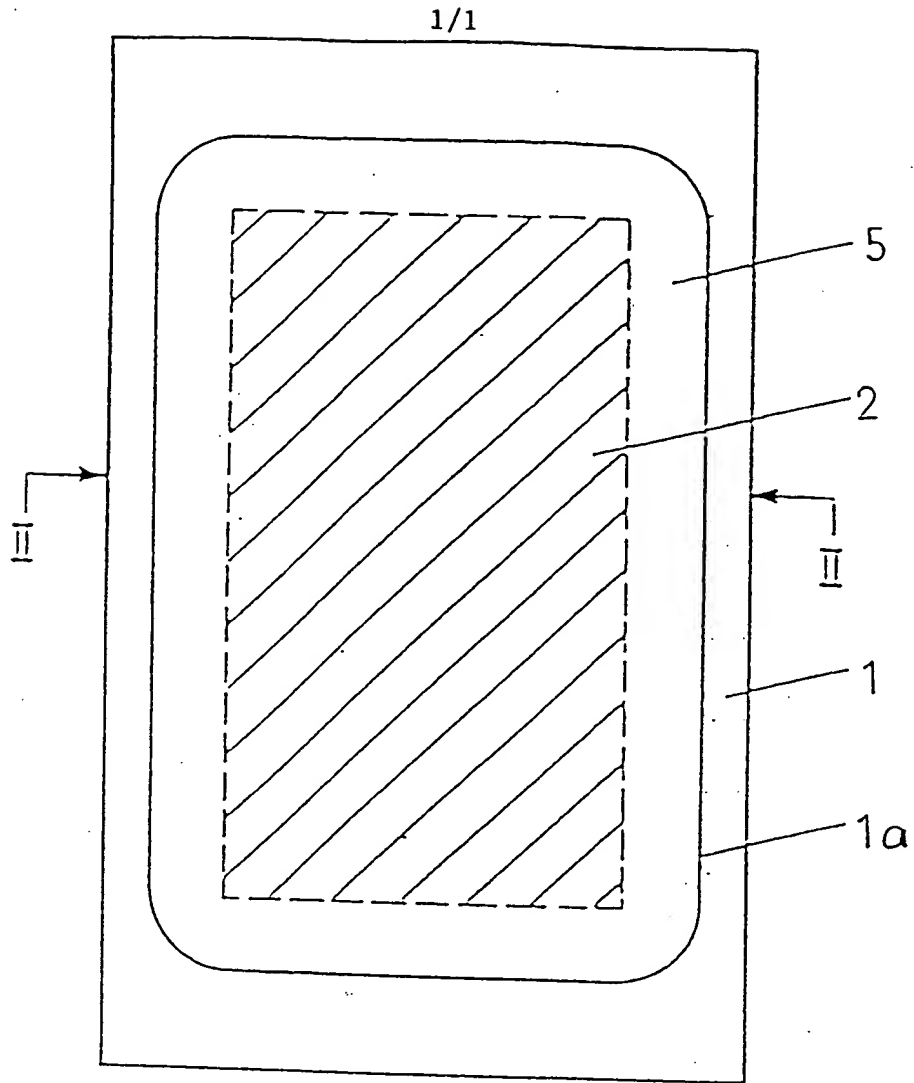


Fig. 1

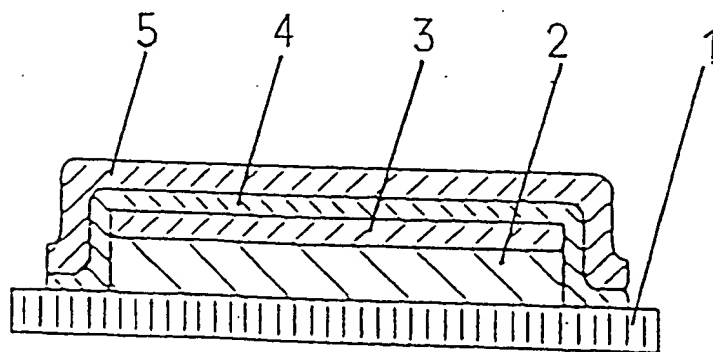


Fig. 2

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | |
|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">A61K 9/70</p> | A3 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/12529 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. März 1999 (18.03.99) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05321 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 1998 (21.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 38 855.8 5. September 1997 (05.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstrasse 79, D-56077 Koblenz (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 27. Mai 1999 (27.05.99) | |
| (54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING A RESERVOIR-TYPE PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL RESILIENCE (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HAFTKLEBENDER RESERVOIRSCHICHT UND UNI-DIREKTIONAL ELASTISCHER RÜCKSCHICHT (57) Abstract <p>The present invention relates to a transdermal therapeutic system such as a patch that comprises a protection layer which can be removed several times, a reservoir-type pressure-sensitive adhesive layer and a back layer which is optionally coated with an adhesive. The back layer comprises a material having an uni-directional and preferably longitudinal resilience of at least 20 %. This transdermal therapeutic system is mainly intended for use as a patch which is applied for several days and is used for treating conditions such as pain or drug-addiction.</p> (57) Zusammenfassung <p>Beschrieben wird ein transdermales therapeutisches System (TTS), insbesondere Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %. Das TTS eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster, etwa zur Behandlung von Schmerzen oder der Drogenabhängigkeit.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | DE 43 33 595 A (LABTEC) 6 April 1995 see the whole document --- | 1-21 |
| A | DE 44 23 850 A (LABTEC) 11 January 1996 see the whole document --- | 1-21 |
| A | WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15 October 1992 see the whole document ----- | 1-21 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2045

Authorized officer

Ventura Amat A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05321

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| DE 4333595 A | 06-04-1995 | AT 175346 T AU 680050 B AU 7784494 A CA 2172738 A DE 59407605 D WO 9509618 A EP 0721334 A FI 961435 A JP 9503217 T US 5711962 A | 15-01-1999 17-07-1997 01-05-1995 13-04-1995 18-02-1999 13-04-1995 17-07-1996 29-03-1996 31-03-1997 27-01-1998 |
| DE 4423850 A | 11-01-1996 | DE 59500266 D EP 0709088 A | 03-07-1997 01-05-1996 |
| WO 9217237 A | 15-10-1992 | DE 4110027 A AT 146365 T AU 657314 B AU 1353592 A CA 2106374 A,C CZ 9301932 A DE 59207727 D DK 577622 T EP 0577622 A ES 2098500 T FI 934189 A GR 3022863 T HU 65961 A,B IE 78823 B IL 101189 A JP 1940989 C JP 6065349 B JP 6501185 T KR 9706100 B NZ 242127 A SI 9210277 A SK 101193 A | 01-10-1992 15-01-1997 09-03-1995 02-11-1992 28-09-1992 16-03-1994 30-01-1997 16-06-1997 12-01-1994 01-05-1997 24-09-1993 30-06-1997 29-08-1994 25-02-1998 26-05-1995 23-06-1995 24-08-1994 10-02-1994 23-04-1997 27-04-1994 30-06-1994 06-04-1994 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05321

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ² | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| A | DE 43 33 595 A (LABTEC) 6. April 1995 siehe das ganze Dokument ---- | 1-21 |
| A | DE 44 23 850 A (LABTEC) 11. Januar 1996 siehe das ganze Dokument ---- | 1-21 |
| A | WO 92 17237 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 15. Oktober 1992 siehe das ganze Dokument ----- | 1-21 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2045

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amst A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05321

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 4333595 A | 06-04-1995 | AT 175346 T | 15-01-1999 |
| | | AU 680050 B | 17-07-1997 |
| | | AU 7784494 A | 01-05-1995 |
| | | CA 2172738 A | 13-04-1995 |
| | | DE 59407605 D | 18-02-1999 |
| | | WO 9509618 A | 13-04-1995 |
| | | EP 0721334 A | 17-07-1996 |
| | | FI 961435 A | 29-03-1996 |
| | | JP 9503217 T | 31-03-1997 |
| | | US 5711962 A | 27-01-1998 |
| DE 4423850 A | 11-01-1996 | DE 59500266 D | 03-07-1997 |
| | | EP 0709088 A | 01-05-1996 |
| WO 9217237 A | 15-10-1992 | DE 4110027 A | 01-10-1992 |
| | | AT 146365 T | 15-01-1997 |
| | | AU 657314 B | 09-03-1995 |
| | | AU 1353592 A | 02-11-1992 |
| | | CA 2106374 A,C | 28-09-1992 |
| | | CZ 9301932 A | 16-03-1994 |
| | | DE 59207727 D | 30-01-1997 |
| | | DK 577622 T | 16-06-1997 |
| | | EP 0577622 A | 12-01-1994 |
| | | ES 2098500 T | 01-05-1997 |
| | | FI 934189 A | 24-09-1993 |
| | | GR 3022863 T | 30-06-1997 |
| | | HU 65961 A,B | 29-08-1994 |
| | | IE 78823 B | 25-02-1998 |
| | | IL 101189 A | 26-05-1995 |
| | | JP 1940989 C | 23-06-1995 |
| | | JP 6065349 B | 24-08-1994 |
| | | JP 6501185 T | 10-02-1994 |
| | | KR 9706100 B | 23-04-1997 |
| | | NZ 242127 A | 27-04-1994 |
| | | SI 9210277 A | 30-06-1994 |
| | | SK 101193 A | 06-04-1994 |